TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

M. Albert GORIS

DOCTEUR ÈS SCIENCES
PHARMACIEN-CHEF DES HÔPITAUX DE PARIS
PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

ADDENDUM (1921-1925)

PARIS
IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL
L. MARETHEUX, Directeur
1, RUE CASSETTE, 1

1925

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES



TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

M. Albert GORIS

DOCTEUR ÈS SCIENCES
PHARMACIEN-CHEF DES HÔPITAUX DE PARIS
PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

ADDENDUM (1921-1925)

PARIS
IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL
L. MARETHEUX, Directeur
1, RUE CASSETTE, 1

1925

TITRES ET DISTINCTIONS SCIENTIFIQUES

LAURÉAT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE (PRIX BOGGIO, 1922)
LAURÉAT DE L'INSTITUT (PRIX LONCHAMPT, 1923)

FONCTIONS PHARMACEUTIQUES

DIRECTEUR TECHNIQUE DE LA PHARMACIE CENTRALE
DES HÔPITAUX ET HOSPICES CIVILS DE PARIS (1925)

DISTINCTIONS HONORIFIQUES ET SOCIÉTÉS SAVANTES

MEMBRE HONORAIRE DE LA SOCIÉTÉ DE PHARMACIE DE TURIN (1922)
MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ DE THÉRAPEUTIQUE (1923)

DIVERS

RAPPORTEUR AU Ve CONGRÈS NATIONAL DE LA TUBERCULOSE
(STRASBOURG, 1923)

FONCTIONS DANS L'ENSEIGNEMENT

CHARGÉ DU COURS DE MATIÈRE MÉDICALE
PENDANT DEUX ANNÉES SCOLAIRES (1921-1922) (1924-1925)

Thèses effectuées sous la direction de M. A. Goris pour les grades de docteur en pharmacie et de pharmacien supérieur :

A. Larsonneau : Recherches sur les alcaloïdes volatils des feuilles de Belladone ; leur importance dans l'appréciation de la valeur de cette drogue. 47 p., in-8°, 1922 (*Th. Doct. Un.*).

P. Costy : Uréase et urée chez les Champignons supérieurs 88 p., in-8°, 1923 (*Th. Doct. Un.*).

H. Deluard : De l'influence des radiations solaires sur le développement de la Belladone et sur sa teneur en alcaloïdes. 62 p. in-8°, 1922 (*Th. Doct. Un.*).

A. Liot : Culture du Bacille pyocyanique sur milieux chimiquement définis. 72 p., in-8°, 1923 (*Th. Pharm. Sup.*).

M. Métin : Sur la variation de la teneur en alcaloïdes de l'*Aconitum Napellus* [à l'impression] (*Th. Doct. Un.*).

Ces thèses ont été l'objet des récompenses suivantes :

Prix Gobley (en partie), à la Faculté de Pharmacie (1923). Thèse Liot, thèse Costy.

Prix des thèses à la Société de Pharmacie [1923] (section Sciences naturelles). Médaille d'or : Thèse Liot. Médaille d'argent : Thèse Costy.

Prix Vautrin-George, à l'Académie de Médecine (1924). Thèse Liot.

Prix Desportes (en partie), à l'Académie de Médecine (1924). Thèse Larsonneau.

LISTE DES TRAVAUX SCIENTIFIQUES

1921 (*suite*)

Caractérisation de petites quantités de pyridine (en collaboration avec M. A. Larsonneau). — *Bull. Sc. Pharm.*, **28**, 497, 1921.

Sur la composition chimique des feuilles de Belladone (en collaboration avec M. A. Larsonneau). — *Bull. Sc. Pharm.*, **28**, 499-503, 1921.

Sur la nature des alcaloïdes contenus dans l'extrait de Belladone (en collaboration avec M. Costy). — *Bull. Sc. Pharm.*, **28**, 545-549, 1921.

Nécrologie : Emile Bourquelot. — *Bull. Sc. Pharm.*, **28**, 305-339, 1921.

1922

L'Hyoscyamine et son sulfate ; préparation et racémisation (en collaboration avec M. Costy). — *Bull. Sc. Pharm.*, **29**, 113-121, 1922.

Influence des radiations solaires sur la culture de la Belladone et la formation des alcaloïdes dans les feuilles (en collaboration avec M. Deluard). — *C. R. Ac. Sc.*, **174**, 188-190, 1922 ; *Bull. Sc. Pharm.*, **29**, 74-76, 1922.

Nouvelles observations sur la culture du Bacille pyocyanique sur milieux artificiels définis (en collaboration avec M. Liot). — *C. R. Ac. Sc.*, **174**, 575-578, 1922.

Sur l'uréase et l'urée chez les Champignons (en collaboration avec M. Costy). — *C. R. Ac. Sc.*, **175**, 539-541 ; 998-999, 1922.

1923

Importance des sels ammoniacaux organiques dans la production de la pyocyanine par le Bacille pyocyanique (en collaboration avec M. Liot). — *C. R. Ac. Sc.*, **176**, 191-193, 1923.

Sur l'uréase des Champignons (en collaboration avec M. Costy). — *C. R. Ac. Sc.*, **176**, 412-414, 1923.

Urée et uréase chez les Champignons supérieurs (en collaboration avec M. Costy). — *Bull. Sc. Pharm.*, **30**, 65-76, 1923.

Sur la composition chimique du *Monotropa Hypopitys* L. — *C. R. Ac. Sc.*, **176**, 1826-1828, 1923.

Constitution chimique du Bacille tuberculeux et milieux synthétiques de culture. Revue. — *Revue de la tuberculose* (3ᵉ sér.), **4**, 279-297, 1923.

Sur l'importance du dosage de quelques médicaments galéniques (en collaboration avec M. Mascré). — *Bull. Soc. Thérap.* (4), **28**, 142-145, 1923 ; *Bull. Sc. Pharm.*, **30**, 667-669, 1923.

Sur la recherche de la pyridine (en collaboration avec M. Larsonneau). — *Bull. Soc. Chim.* (43), **33**, 511, 1923. (Réclamation de priorité.)

1924

Diminution du titre en filicine dans les extraits de Fougère mâle (en collaboration avec M. Métin). — *Bull. Sc. Pharm.*, **31**, 257-258, 1924.

Sur la composition chimique de la Clandestine (note préliminaire). — *C. R. Ac. Sc.*, **178**, 1203-1205, 1924.

Conseils aux étudiants des Laboratoires de Recherches scientifiques (en collaboration avec M. le professeur Perrot). — Paris, Le François, 39 pages in-8°, 1924.

Sur une méthode d'appréciation de la valeur thérapeutique de l'extrait d'Ergot de seigle (en collaboration avec M. Liot). — *Bull. Sc. Pharm.*, **31**, 379-391, 1924.

Sur la composition chimique des fruits verts de Vanille et le mode de formation du parfum de la Vanille. — *C. R. Ac. Sc.*, **179**, 70-72, 1924.

Variation de la teneur en alcaloïdes des racines d'Aconit (en collaboration avec M. Métin). — *Bull. Sc. Pharm.*, **31**, 330-335, 1924.

1925

Sur la présence de deux alcaloïdes dans l'*Aconitum Anthora* L. (en collaboration avec M. Métin). — *C. R. Ac. Sc.*, **180**, 968-969, 1925.

Action préventive de l'anthorine vis-à-vis de l'aconitine (en collaboration avec M. Métin). — *C. R. Ac. Sc.*, **180**, 1132-1134, 1925.

Sur la composition chimique d'un hybride de l'*Aconitum Anthora* L. et de l'*A. Napellus* L. (en collaboration avec M. Métin). — *C. R. Ac. Sc.*, **180**, 1282-1284, 1925.

Altération des solutions d'aconitine au cours de leur vieillissement (en collaboration avec M. Métin). — *C. R. Ac. Sc.*, **180**, 1443-1445, 1925.

APERÇU GÉNÉRAL
DES TRAVAUX SCIENTIFIQUES

Depuis le dernier exposé de mes titres et travaux scientifiques, rédigé en 1921, l'enseignement que j'ai été appelé à donner et mes recherches ont été consacrés à la Pharmacologie qui, depuis vingt-cinq ans, n'a pas cessé d'être l'objet de prédilection de mon activité.

Au cours de cet enseignement, je me suis attaché à faire des leçons solides plutôt que brillantes. Je me suis efforcé d'intéresser l'esprit des élèves en leur montrant, d'une part, la solidarité des faits ou des notions purement scientifiques et des applications pharmaceutiques et, d'autre part, comment celles-ci sont conditionnées par ceux-là, surtout en matière de droguerie et de pharmacie. J'ai eu la satisfaction de voir le cours suivi assidûment et régulièrement sans que diminue le nombre des auditeurs.

C'est seulement ainsi, me semble-t-il, que l'on peut faire, des étudiants, des praticiens éclairés et consciencieux; c'est aussi de cette manière que l'on peut espérer éveiller chez quelques-uns d'entre eux la vocation scientifique, ou, au moins, le goût des recherches de laboratoire.

J'ai eu à diriger, précisément, quelques jeunes gens qui, sans vouloir consacrer leur vie à la science, désiraient accorder quelque temps à la recherche scientifique. A ces jeunes gens, je me suis efforcé de donner toute l'aide qu'il m'était possible. Et, d'abord, j'ai toujours pris grand soin de ne pas les rebuter en leur imposant une direction donnée, mais de respecter leurs tendances personnelles. Dans le vaste domaine des sciences pharmacologiques, tous ne s'intéressent pas également au même chapitre. Au lieu d'imposer toujours le même type d'étude, j'ai laissé à chaque élève le soin de choisir un sujet conforme à ses goûts. Je me suis, au besoin, parfois écarté de mon propre chemin pour suivre celui qu'il avait élu, me réservant de le guider dans l'établissement de la méthode générale et dans l'application des techniques à appliquer au sujet choisi.

Dans ces conditions, le travail de laboratoire, la thèse, n'est plus un pensum dont on s'acquitte sans enthousiasme pour acquérir le titre désiré. L'élève, dont on a respecté l'initiative, conservera, le travail achevé, le goût de la recherche; il continuera à s'intéresser au progrès scientifique; parfois, malgré l'éloignement de l'Université, il dérobera quelques heures aux occupations professionnelles pour continuer un travail commencé à l'occasion d'une thèse. Il conservera toujours l'amour et le respect de la science; il continuera, parfois, à la servir.

C'est parce que j'ai respecté les tendances personnelles et l'initiative de leurs auteurs que les thèses faites sous ma direction depuis trois ans se rapportent à des sujets assez différents (physiologie végétale ou microbienne, chimie et biochimie végétales, pharmacologie).

Moi-même, j'ai travaillé pendant ces trois années dans diverses directions que je puis ainsi classer :

Physiologie végétale et microbienne : culture de la Belladone, rôle des sels ammoniacaux dans la nutrition des bactéries.

Extraction et étude des principes immédiats chez les végétaux : alcaloïdes de la Belladone et de l'*Aconitum Anthora*, glucosides de la Vanille, du Monotropa, de la Clandestine, urée et uréase chez les Champignons.

Pharmacologie : importance du dosage des formes galéniques (Fougère mâle, Ergot de seigle); action pharmacologique et rôle phylactique de l'anthorine.

Sous la diversité des recherches que j'ai entreprises depuis vingt-cinq ans, on peut retrouver facilement l'unité profonde de la tendance qui m'a guidé. C'est essentiellement au point de vue pharmacologique que je me suis placé, et la pharmacologie ne se prête pas à une spécialisation étroite. Dominée par un but de « finalité thérapeutique ». cette science d'application exige de ses adeptes qu'ils soient rompus à des méthodes, à des disciplines diverses. La multiplicité des points de vue auxquels doit se placer successivement le pharmacologue fait, de la science qu'il sert, une des plus vivantes et des plus complexes qui soient; elle exige chez lui une culture scientifique étendue également aux trois sciences fondamentales de la Pharmacologie : Botanique, Chimie, Physiologie.

A la *Botanique*, il appartient de déterminer l'origine des drogues végétales. Leur étude morphologique (morphologie externe et anatomie microscopique) s'impose avant tout pour les définir exactement et pour permettre de reconnaître les fraudes ou les substitutions. L'étude des conditions de récolte et de culture des plantes médicinales revient encore au botaniste.

Le rôle de la *Chimie* n'a cessé de grandir depuis qu'ont été isolés les premiers principes immédiats retirés des êtres vivants. Après les

premières découvertes de cet ordre, l'isolement des *principes significatifs* des drogues, comme écrivait Dumas, a constitué, pour la Pharmacologie, et à juste titre, le problème fondamental. Il a été résolu pour de nombreux végétaux dont certains principes actifs — des glucosides et des alcaloïdes surtout — ont été, non seulement isolés, mais souvent aussi analysés avec suffisamment de précision pour qu'on ait pu établir leur constitution chimique. A côté de l'étude des principes chimiques définis, il faut retenir celle des principes diastasiques qui interviennent dans la conservation des plantes médicinales et dans la préparation des formes galéniques. La connaissance chimique des drogues a conduit à leur dosage et à celui de leurs formes pharmaceutiques, progrès considérable, car ce titrage permet de mettre à la disposition des thérapeutes des produits qui, pour n'être pas constitués par un mélange en proportions exactes d'éléments définis, possèdent cependant une activité de grandeur connue.

L'intervention de la *Physiologie* est plus récente. Sans doute, depuis toujours, c'est à leur action physiologique, établie plus ou moins empiriquement, que les drogues naturelles, d'origine végétale ou animale, doivent d'être employées. Mais aussi, les méthodes de la physiologie apportent au pharmacologue un secours précieux ; elles permettent l'étude, parfois la mesure, de l'action pharmacodynamique des drogues dont la composition chimique n'est pas encore suffisamment connue : cela est vrai surtout des médicaments opothérapiques ou sérothérapiques. L'essai physiologique permet encore, avant d'entreprendre l'étude chimique d'un principe ou d'une drogue, de s'assurer que leur action pharmacodynamique est réelle. Poursuivis comparativement aux essais chimiques, les essais physiologiques permettent de discerner la part que prennent, à l'action totale d'un médicament complexe, les divers principes chimiques isolés. Ce rôle de la Physiologie n'est pas de remplacer, de suppléer la Chimie, mais d'aider celle-ci. Il rend possible l'utilisation de drogues précieuses avant que leur étude chimique ait pu être achevée.

Eclairé par la Botanique, par la Chimie, par la Physiologie, le pharmacologiste peut alors réaliser la forme pharmaceutique la mieux adaptée à l'usage thérapeutique et, au cours de cette préparation des formes galéniques, la Physique et la Chimie seront encore les guides nécessaires.

La complexité, la richesse des connaissances scientifiques exigées du pharmacologue ressortent évidemment de cet exposé. Pour ma part, j'ai successivement abordé les diverses techniques, désireux d'éclairer aussi complètement que possible les problèmes qui m'étaient posés.

Je me suis préoccupé de *la culture* et de *la récolte des plantes médicinales* (Précis de culture des plantes médicinales, avec Demilly ;

influence des radiations solaires sur la Belladone), de *l'identification anatomique et de la détermination botanique des drogues* (Aconits, Scorodosma), de la *localisation des principes actifs chez les végétaux, et de leur rôle*, (tanins, glucosides, alcaloïdes).

J'ai surtout tenté *d'isoler*, de nombreux végétaux, les *principes immédiats* qu'ils renferment ; parmi ceux que j'ai pu extraire ou étudier se trouvent : des principes tanniques (kolatine, kolatéine) ; des glucosides et des sucres (primevérose, primulavérine et primevérine, glucosides de la Vanille et du Monotropa) ; des alcaloïdes (Valériane, Aconitum Anthora) ; des ferments (uréase, primevérase).

J'ai pu réussir dans quelques cas *à établir leur constitution chimique* (glucosides et sucre du *Primula officinalis* et, incomplètement, tormentol).

J'ai contribué à l'étude des *opérations pharmaceutiques* et de *la préparation des formes galéniques* (lixiviation, stabilisation) ainsi qu'à *l'essai chimique* de ces formes (Fougère mâle, Aconit, Belladone, Ergot de seigle, Sirop iodotannique), plus rarement de leur *essai physiologique* (kolatine, anthorines).

En dehors des drogues végétales, j'ai étudié, parmi les *objets de pansement*, le Catgut.

Dans le domaine de la *bactériologie*, enfin, j'ai effectué une série de recherches sur la composition chimique du Bacille tuberculeux et la culture des espèces microbiennes (Bacille pyocyanique) sur milieux définis.

Aussi, je crois pouvoir dire qu'aucun des chapitres de la chimie et de la Pharmacologie végétales ne m'a laissé indifférent aussi bien dans le domaine de la science pure que dans celui de ses applications pratiques. J'ai tâché de contribuer de mon mieux au progrès de ces sciences et je consacrerai dans l'avenir aux mêmes recherches toute mon activité.

EXPOSÉ SOMMAIRE DES TRAVAUX

II

CHIMIE VÉGÉTALE

Sur l'uréase et l'urée chez les champignons (en collaboration avec M. Costy). — *C. R. Ac. Sc.*, **175**, 539-541 ; 998-999, 1922.

Sur l'uréase des champignons (en collaboration avec M. Costy). — *C. R. Ac. Sc.*, **176**, 412-414, 1923.

Urée et uréase chez les champignons supérieurs (en collaboration avec M. Costy). — *Bull. Sc. Pharm.*, **30**, 65-76, 1923.

J'avais caractérisé autrefois l'urée chez le *Psalliota campestris* L. ; je l'avais recherchée dans d'autres espèces. Chez certaines d'entre elles, j'étais convaincu de l'existence de ce principe, mais la technique utilisée, trop peu sensible, ne me permettait pas de présenter comme positifs des résultats qui, sans être absolument négatifs, étaient cependant douteux. J'ai repris ce travail en utilisant le réactif très sensible proposé par Fosse pour la caractérisation et le dosage de l'urée : le xanthydrol. Grâce à cette technique, j'ai pu retrouver et doser l'urée chez vingt-trois espèces de champignons, appartenant aux genres *Amanita*, *Lepiota*, *Tricholoma*, *Clitocybe*, *Pluteus*, *Clitopilus*, *Psalliota*, *Coprinus*, *Paxillus*, *Lycoperdon*, *Bovista*. La quantité d'urée qu'elles renferment est très variable et les variations ne dépendent pas seulement de l'espèce, mais aussi de l'âge des individus ; de plus, l'urée est inégalement répartie dans les divers tissus. Je rappellerai seulement quelques chiffres :

	URÉE P. 1.000		URÉE P. 1.000
Amanita pantherina Fr	0,43	*Clitocybe cerussata* Fr	2,55
— *phalloides* Fr	1,70	*Pluteus cervinus* Schæff	2,54
— *rubescens* Fr	0,72	*Clitopilus orcella* Bull	3,90
— *solitaria* Bull	1,50	*Psalliota campestris* L	4,50
— *verna* Fr	0,96	— *xanthoderma* Gen	2,10
Lepiota procera Scop	2,24	*Coprinus comatus* Fr	1,90
— *excoriata* Schæff	1,15	*Paxillus involutus* Batsch	0,60
— *rhacodes* Vitt	0,90	*Lycoperdon gemmatum* H. dan.	2,51
Tricholomu gambosum Fr	2,13	— *furfuraceum* Schæff.	8,03
— *nudum* Bull	0,28	— *excipuliforme* Scop	1,36
— *panæolum* Fr	5,17	*Bovista plumbea* Pers	9,23
Clitocybe nebularis Bat	0,34		

J'ai abordé ensuite l'étude de l'*uréase* qui, dans les champignons, n'avait encore été signalée que chez quelques moisissures. J'ai pu la caractériser dans près de 400 espèces. On la rencontre chez presque tous les genres; elle fait généralement défaut chez les espèces où j'ai pu caractériser l'urée.

En faisant agir 0 gr. 50 à 1 gramme de tissu sur une solution aqueuse d'urée additionnée de toluène et titrant, après trois et six heures, le carbonate d'ammoniaque formé, j'ai pu *mesurer* l'activité fermentaire des diverses espèces étudiées et, pour chacune d'entre elles, séparément l'activité du pied, du chapeau, de l'hyménium. L'activité s'évalue par le nombre de centimètres cubes d'HCl N/10 nécessaire à la neutralisation du carbonate d'ammoniaque formé dans les conditions, toujours identiques, de l'expérience. Par ordre d'activité décroissante, les genres étudiés se classent ainsi : *Boletus*, *Clytocybe*, *Trametes*, *Entoloma*, *Russula*, *Lactarius*, *Tricholoma*, *Polyporus*, *Cortinarius*, *Collybia*, *Hydnum*, *Telephora*. Dans tous les cas, l'hyménium est toujours le tissu le plus riche en uréase ; le pied et le chapeau sont moins actifs et, le plus souvent, le chapeau se montre plus actif que le pied, ainsi qu'il ressort du tableau suivant :

	PIED	CHAPEAU	HYMÉNIUM
Boletus edulis Bull	3,3	5,5	7,5
— *scaber* Fr	0,2	0,4	1,9
Cortinarius albo-violaceus Pers	0,6	0,7	1,4
— *torvus* Fr	0,4	0,5	0,9
Hydnum amicum Quel	0,3	0,8	0,8
Lactarius torminosus Schæff	1,1	0,8	3,5
— *piperatus* Scop	0,8	0,7	2,1
Polyporus squamosus Fr	0,3	0,5	1,9
Russula foetens Pers	1,2	2,7	5
— *cyanoxantha* Schæff	1,6	1,3	4,7
Tricholoma album Schæff	1,6	2,5	3,4
— *saponaceum* Fr	0,3	0,8	1,3

Je me suis adressé, pour l'étude du ferment, au *Boletus edulis* Bull. qui s'est montré le plus actif parmi les espèces observées. Je n'ai pu isoler le ferment sous forme de poudre et j'ai dû faire toutes les expériences sur un liquide fermentaire obtenu en traitant les tubes de l'hyménium, écrasés avec un peu de CO^3Ca, par l'eau glycérinée. Une bonne liqueur fermentaire doit, à la dose de 3 cent. cubes, correspondant à 1 gramme de tissu frais environ, hydrolyser complètement l'urée en soixante minutes. Le pouvoir hydrolysant d'une telle liqueur s'affaiblit lentement et finit par disparaître complètement.

L'uréase n'est détruite complètement que vers 76°. La température optimum d'action est 38°. Les acides paralysent ou tuent l'uréase; la dose d'acide nécessaire varie avec l'origine du ferment : le ferment obtenu à partir des tubes jeunes est plus résistant; l'activité varie aussi avec la température. Les alcalis (soude, carbonate de soude) agissent moins énergiquement; ils retardent, cependant, puis empêchent l'hydrolyse. Il est intéressant de retenir que le *carbonate d'ammoniaque*, produit normal de la réaction, n'a qu'une action retardatrice *très faible*, pratiquement négligeable. L'action des sels dépend surtout de leur cation, le plus actif étant le Ca. Par ordre d'action défavorable croissante, les sels peuvent être classés ainsi : pour les chlorures : sels de NH^4, K, Na, Ca ; pour les sulfates : sels de Ag, K, NH^4, Ca, Na; pour les nitrates : sels de NH^4, Na, Ca.

Les antiseptiques en général (acide benzoïque, acide salicylique, bichlorure de mercure) inhibent complètement le processus fermentaire.

L'Hyoscyamine et son sulfate, préparation et racémisation (en collaboration avec M. Costy). — *Bull. Sc. Pharm.*, **29**, p. 113-121, 1922.

Nous avons donné une méthode, *très rapide* et d'une *grande simplicité*, de préparation de l'hyoscyamine qui permet de l'obtenir sans mélange avec l'atropine. Dans le benzène bouillant, les deux alcaloïdes sont très solubles : à froid, l'hyoscyamine est dix fois moins soluble que l'atropine, ce qui permet de l'obtenir pure après deux ou trois cristallisations. Cette méthode est préférable à celle utilisée antérieurement et qui consistait en la séparation des oxalates ou des camphorosulfonates. En employant la différence de solubilité des sulfates d'hyoscyamine et d'atropine dans l'alcool absolu, on peut également préparer très rapidement le sulfate d'hyoscyamine pur.

Nous avons fixé le pouvoir rotatoire de l'hyoscyamine dans l'alcool à 50° et à la dilution de 4 °/₀ à — 22°. Le pouvoir rotatoire du sulfate anhydre est de — 26°50.

Enfin, nous avons étudié les conditions de transformation de l'hyoscyamine en atropine, de même que celle du sulfate d'hyoscyamine en sulfate d'atropine. L'alcaloïde cristallisé peut être chauffé à 100° pendant trois heures sans subir de transformation appréciable, mais si on modifie son *état physique* par quelques gouttes de chloroforme ou même par l'eau, la racémisation est beaucoup plus rapide.

Le sulfate d'atropine en solution aqueuse peut être chauffé à 100° sans subir de grandes transformations, à condition que les verres employés soient neutres.

Caractérisation de petites quantités de pyridine (en collaboration avec M. Larsonneau). — *Bull. Sc. Pharm.*, **28**, p. 497-498, 1921.

Sur la recherche de la pyridine (en collaboration avec M. Larsonneau). — *Bull. Soc. Chim.* (43), **33**, p. 511, 1923 (Réclamation de priorité).

Nous avons mis au point une réaction très sensible qui permet de déceler la pyridine en solution jusqu'à la dilution de 1/400.000. Cette réaction est basée sur la combinaison de la pyridine avec l'aniline en présence du bromure de cyanogène. Il se forme le bromure de l'α-anilidophényldihydropyridinium, dont le précipité rouge est caractéristique.

Cette réaction fut de nouveau préconisée en 1923 par Lehner qui n'avait probablement pas eu connaissance de notre travail, ce qui a motivé notre réclamation de priorité.

Nouvelles observations sur la culture du Bacille pyocyanique sur milieux artificiels définis (en collaboration avec M. Liot). — *C. R. Ac. Sc.*, **174**, p. 575-578, 1922.

Importance des sels ammoniacaux organiques dans la production de la pyocyanine par le Bacille pyocyanique (en collaboration avec M. Liot). — *C. R. Ac. Sc.*, **176**, p. 191-193, 1923.

Après avoir établi précédemment que les sels ammoniacaux des acides organiques bibasiques et monobasiques étaient de bons aliments pour le B. pyocyanique, et permettaient la production de pyocyanine, nous avons montré que ces sels ammoniacaux sont *indispensables* à la croissance du microbe et à la formation du pigment. Cette opinion s'appuie sur de nombreuses expériences.

Le bacille se cultive mal sur des milieux contenant seulement des hydrates de carbone ; il ne pousse pas sur des milieux ne contenant que des sels ammoniacaux minéraux. Si l'on réunit les mêmes quantités de sel

ammoniacal et d'hydrate de carbone, la culture est abondante et riche en pyocyanine avec le carbonate et aussi le nitrate d'ammoniaque. Le microbe a attaqué le sucre pour donner des acides organiques qui, avec le carbonate d'ammoniaque ou le nitrite d'ammoniaque (résultant de la réduction du nitrate), produisent les sels ammoniacaux organiques indispensables à son développement.

Prépare-t-on un milieu avec du glucose et de l'*ammoniaque libre* en quantité calculée, la culture est maigre jusqu'à ce qu'il y ait une production d'acide organique suffisante pour neutraliser l'ammoniaque; alors, elle se développe abondamment avec production de pyocyanine.

L'urée, seule, est un mauvais aliment; additionnée d'hydrate de carbone, elle permet le développement et la production de pyocyanine. L'urée dans ces conditions est transformée par une uréase en carbonate d'ammoniaque, qui donne les sels ammoniacaux organiques nécessaires.

Enfin, les acides aminés sont en général de mauvais aliments. Le glycocolle se comporte comme l'urée; employé seul, il ne donne pas de pyocyanine; additionné de glucose, lévulose, glycérine ou mannite, le pigment apparaît. Ceci nous conduit à admettre que ce n'est pas la *fonction amine de l'acide aminé qui intervient, mais la fonction sel ammoniacal qui se produit au cours du développement du microbe.*

Si, dans un acide aminé de fonction

$$\begin{array}{l} R - CH^2 - COOH \\ \quad\;\; | \\ \quad AzH^2 \end{array}$$

on bloque la fonction amine par un acide minéral, ou la fonction COOH par un alcali, il ne se produit pas de pigment; dans le premier cas, la fonction amine est immobilisée; dans le second, il ne peut se former de sel ammoniacal de formule

$$\begin{array}{l} R - CH^2 - COOAzH^4 \\ \quad\;\; | \\ \quad AzH^2 \end{array}$$

Mais dans l'expérience où la fonction amine est demeurée libre

$$\begin{array}{l} R - CH^2 - COONa \\ \quad\;\; | \\ \quad AzH^2 \end{array}$$

et la fonction acide transformée en sel sodique, la production de pyocyanine se produira si l'on ajoute un hydrate de carbone qui donnera, par action de la bactérie, un acide organique susceptible de former un se ammoniacal avec l'AzH^3 libéré par la désamination.

Ainsi donc, nous pouvons dire que les acides aminés ne sont utilisés que lorsqu'ils sont transformés en sels ammoniacaux. Dans l'alanine

$$CH^3 - \underset{\displaystyle AzH^2}{\underset{|}{CH}} - COOH$$

il y aura transport du groupe AzH^2 et formation probable de propionate d'ammoniaque

$$CH^3 - CH^2 - COOAzH^4$$

ou de lactate d'ammoniaque

$$CH^3 - CHOH - COOAzH^4.$$

Il en serait de même de l'acide aspartique, qui donnerait l'aspartate d'ammoniaque, puis le succinate d'ammoniaque

$$AzH^4COO - CH^2 - CH^2 - COOAzH^4$$

De ces faits nous pouvons conclure que les albumines sont de mauvais aliments pour les microbes, s'il n'y a pas à côté de ces substances un sel ammoniacal permettant un développement initial du microbe qui, alors, par ses ferments, attaquera et dégradera la molécule complexe pour en faire un aliment plus simple.

Ces faits, tant par la méthode suivie que par les résultats obtenus, ont une portée générale en physiologie : ils apportent un argument des plus importants à ceux qui voient dans l'ion ammoniacal la *forme obligatoire sous laquelle l'azote est assimilé* par les végétaux, surtout inférieurs. Cette preuve est souvent difficile à établir, car les végétaux ont la faculté d'assimiler d'autres formes de l'azote nitrique : aminé, amidé, peptique, etc., mais après des remaniements préalables qui les amènent précisément sous la forme d'ammoniaque. Ce terme de passage n'est pas toujours commode à mettre en évidence, tant à cause de la lenteur de la culture que de la complexité des milieux. D'autres fois, sa mise en évidence est trop tardive pour être démonstrative, par suite de la production constante d'ammoniaque dans les phénomènes d'autolyse des vieilles cultures.

Le bacille pyocyanique, par sa faculté de vivre sur des milieux extraordinairement simplifiés, par la sécrétion d'un pigment spécifique qui révèle un début de culture impossible à saisir par d'autres méthodes, permet une démonstration péremptoire. Il constitue un de ces « êtres réactifs » que leurs particularités de culture font toujours utiliser dans les recherches de physiologie générale.

Sur la composition chimique des fruits verts de Vanille et le mode de formation du parfum de la Vanille. — *C. R. Ac. Sc.*, **179**, p. 70-72, 1924.

Jusqu'alors, les recherches chimiques sur les fruits du Vanillier n'avaient été entreprises que sur la Vanille commerciale, c'est-à-dire sur des fruits verts ayant subi un traitement spécial consistant, quel que soit le procédé employé, en une fermentation sous la dépendance des ferments solubles de la plante.

Les fruits verts n'ayant fait l'objet d'aucune étude chimique, on ne connaissait pas le mode de production du parfum de la Vanille. On attribuait cette odeur à la vanilline, opinion contre laquelle s'élevaient les gourmets et les planteurs de Vanille.

Notre ignorance de la composition chimique des fruits verts ne permettant pas d'expliquer rationnellement la production de vanilline, on admettait, hypothèse vraisemblable, mais gratuite, qu'elle devait provenir du dédoublement d'un glucoside.

M. Lecomte voyait dans la coniférine l'élément générateur de la vanilline. Ce glucoside se dédoublait sous l'action de l'émulsine en glucose et alcool coniférylique qu'un ferment oxydant transformait en vanilline.

$$C^6H^3\begin{cases} CH = CH.CH^2OH\,(1) \\ OCH^3\,(3) \\ OC^6H^{11}O^5\,(4) \end{cases} + H^2O \rightarrow C^6H^{12}O^6 + C^6H^3\begin{cases} CH = CH - CH^2OH\,(1) \\ OCH^3\,(3) \\ OH\,(4) \end{cases}$$

Coniférine + émulsine → glucose + alcool coniférylique.

$$C^6H^3\begin{cases} CH = CH.CH^2OH\,(1) \\ OCH^3\,(3) \\ OH\,(4) \end{cases} + O \rightarrow C^6H^3\begin{cases} CHO\,(1) \\ OCH^3\,(3) \\ OH\,(4) \end{cases}$$

Alcool coniférylique + oxydase → vanilline.

La difficulté de se procurer des fruits verts était la cause prédominante de cette lacune dans nos connaissances sur la formation du parfum de la Vanille. Grâce à la méthode de stabilisation des végétaux que nous avons établie en 1909 avec M. le professeur Perrot [1], nous avons pu faire préparer à la Réunion et à Madagascar des fruits verts stabilisés. Ce sont ces matériaux qui nous ont servi pour nos recherches.

Nous en avons isolé ou caractérisé trois glucosides :

La glucovanilline, auparavant uniquement obtenue par synthèse, con-

1. Voir Titres et Travaux, p. 61.

stitue la majeure partie des principes définis ; par hydrolyse, elle fournit la vanilline.

L'alcool glucovanillique, en quantité très faible, mais dont l'intérêt théorique est très grand, car il donne par hydrolyse l'alcool vanillique.

Un *troisième glucoside* que nous n'avons pu isoler, mais qui fut caractérisé par un produit de dédoublement ; celui-ci est une *substance jaune huileuse* à odeur suave de vanille, très distincte de celle de la vanilline.

Ce produit de dédoublement est un corps à fonction phénolique, très différent, par la coloration verte qu'il donne avec le perchlorure de fer, de la vanilline qui le colore en violet, et de l'alcool vanillique qui ne donne aucune coloration. C'est de plus un éther phénolique dont nous n'avons pas encore, jusqu'à présent, caractérisé l'acide et l'alcool. Cet éther est la substance pratiquement la plus intéressante des corps isolés de la Vanille, puisque celle-ci lui doit la finesse de son odeur.

Malgré nos recherches, nous n'avons pu isoler, ni caractériser, la coniférine qui devait être, d'après M. Lecomte, le glucoside générateur de vanilline. Mais le fait d'avoir obtenu l'alcool glucovanillique nous permet d'établir le mode de production de cette vanilline, qui pourrait se faire suivant deux processus aboutissant tous deux à la formation de cet aldéhyde-phénol.

Premier processus : L'alcool glucovanillique se dédouble sous l'action de l'émulsine pour donner du glucose et de l'alcool vanillique, qui s'oxyde sous l'action des ferments oxydants nombreux dans le péricarpe, autour du faisceau libéro-ligneux, en donnant de la vanilline.

Deuxième processus : L'alcool glucovanillique est d'abord transformé par les oxydases en glucovanilline, qui est dédoublée à son tour par l'émulsine en glucose et vanilline.

Les formules suivantes traduisent ces deux modes de formation :

$$C_6H_3\begin{cases}CH_2OH\ (1)\\OCH_3\ (3)\\OC_6H_{11}O_5\ (4)\end{cases} + H_2O = C_6H_{12}O_6 + C_6H_3\begin{cases}CH_2OH\ (1)\\OCH_3\ (3).\\OH\ (4)\end{cases}$$

Alcool glucovanillique + émulsine = glucose + alcool vanillique.

Oxydase ↓ + O   Oxydase ↓ + O

$$C_6H_3\begin{cases}CHO\ (1)\\OCH_3\ (3)\\OC_6H_{11}O_5\ (4)\end{cases} + H_2O = C_6H_{12}O_6 + C_6H_3\begin{cases}CHO\ (1)\\OCH_3\ (3)\\OH\ (4)\end{cases}$$

Glucovanilline.   Vanilline.

La petite quantité d'alcool glucovanillique et d'alcool vanillique isolé, nous font admettre avec plus de vraisemblance le second mode de production.

Quant à l'odeur spéciale de la Vanille, elle serait surtout due au dédoublement spécial du troisième glucoside.

L'étude de ce glucoside et de l'éther provenant de son dédoublement forment maintenant l'objet de nos préoccupations.

Sur la composition chimique du *Monotropa Hypopitys* L. — *C. R. Ac. Sc.*, **176**, p. 1826-1828, 1923.

Pendant plusieurs années, nous avons poursuivi l'étude de la composition chimique du *Monotropa Hypopitys* L. et particulièrement du mode de production de l'essence.

En 1923, M. Bridel signala la présence d'un glucoside : la Monotropéine. Nous avons confirmé l'existence et les caractères du corps isolé par M. Bridel. Nous avons pu préparer une quantité assez appréciable d'essence dont la rectification nous a permis d'isoler le salicylate de méthyle.

La caractérisation de cet éther apporte une conclusion définitive aux recherches antérieures qui n'avaient fait que signaler l'existence probable de ce corps. A côté de cet éther, il en existe un second à odeur très différente.

Nous avons abandonné ces recherches, M. Bridel ayant la priorité dans l'étude chimique de cette plante.

Sur la composition chimique de la Clandestine (note préliminaire). — *C. R. Ac. Sc.*, **178**, p. 1203-1204, 1924.

La Clandestine (*Lathræa clandestina* L.) renferme un glucoside qui est très probablement la méliatine, que nous avons caractérisée par les méthodes biochimiques.

Nous continuons nos recherches pour l'extraction de ce glucoside afin de l'identifier d'une façon définitive.

III

PHARMACOLOGIE

Influence des radiations solaires sur la culture de la Belladone et la formation des alcaloïdes dans les feuilles (en collaboration avec M. Deluard). — *C. R. Ac. Sc.*, **174**, p. 188-189, 1922. — *Bull. Sc. Pharm.*, **29**, p. 74-76, 1922.

« Pour assurer de bons rendements à la culture des plantes médici-
« nales, écrivais-je en 1921, il est nécessaire d'étudier de nombreux pro-
« blèmes de biologie : choix du terrain, nature des engrais, sélection des
« espèces ou des races, influence de ces divers facteurs sur l'enrichisse-
« ment des végétaux en principes actifs. »

C'est un problème de cet ordre que nous avons abordé en étudiant l'influence des radiations solaires sur la culture de la Belladone et sur la formation des alcaloïdes dans les feuilles. Sur cette question, diverses observations avaient été faites, qui ne permettaient pas une conclusion ferme. En cultivant, dans des terrains analogues, mais dans des conditions d'ensoleillement différentes, divers lots de Belladone, nous avons pu obtenir des résultats décisifs.

Chacun des lots a donné lieu aux déterminations suivantes : poids de la récolte, rendement en extrait sec, teneur en alcaloïdes. La récolte totale (deux à trois pour les plantes ensoleillées, une pour les plantes ombragées) est trois ou quatre fois supérieure pour les plantes ensoleillées. De plus, les feuilles ensoleillées renferment environ deux fois plus d'alcaloïdes que les feuilles ombragées. Seul, le rendement en extrait est sensiblement le même. Mais l'augmentation du poids de la récolte et du pourcentage en alcaloïdes permettent dans tous les cas d'obtenir une plus forte quantité d'extrait et un extrait plus actif lorsque la plante a été ensoleillée. La lumière solaire directe favorise donc la production des feuilles de Belladone et augmente leur teneur alcaloïdique.

Variation de la teneur en alcaloïdes des racines d'Aconit (en collaboration avec M. Métin). — *Bull. Sc. Pharm.*, **31**, p. 330-335, 1924.

Nous avons étudié les différences que peut présenter la teneur en alcaloïdes des Aconits que l'on trouve dans les différentes régions de la France. Nous avons constaté qu'il y a parfois de grandes variations dans le titre des tubercules provenant de contrées différentes. Des Aconits des marais de Fère-en-Tardenois et de Silly-la-Poterie renferment 2,21 et 2,97 °/₀ d'alcaloïdes totaux, tandis que des Aconits des Pyrénées ne titrent que 0,66 à 0,71 °/₀.

Ces divergences sont-elles le fait de « caractères individuels » impliquant une « race chimique » spéciale ou sont-elles le résultat des conditions de végétation (sol, climat) de la plante?

Il y a là une intéressante question de biologie végétale à résoudre. Nous avons entrepris les expériences nécessaires. Des Aconits des Pyrénées ont été transportés dans les marais de l'Aisne et, inversement, les tubercules de ces marais ont été portés aux Pyrénées. Il faut attendre quelques années avant de pouvoir tirer une conclusion de cette expérience.

Ce travail comporte aussi une étude méthodique — qui n'avait jamais été faite — de la variation de la teneur alcaloïdique au cours de la végétation des tubercules, ainsi que des modifications apportées par la culture. Cette dernière ne semble pas augmenter la teneur en alcaloïdes des tubercules; par contre, elle intervient au cours du cycle évolutif en augmentant le nombre des tubercules.

Sur une méthode d'appréciation de la valeur thérapeutique de l'extrait d'Ergot de Seigle (en collaboration avec M. Liot). — *Bull. Sc. Pharm.*, **31**, 379-391, 1924.

Aucune Pharmacopée ne mentionne jusqu'ici le dosage des préparations d'Ergot de seigle, dont les principes actifs sont encore mal connus ou ne se prêtent guère à un dosage. Les essais physiologiques sont les seuls procédés qui permettent d'apprécier la valeur thérapeutique de ces préparations. Mais les méthodes employées sont délicates et les conclusions ne sont pas exemptes de critiques.

Nous avons pensé qu'un dosage chimique séparé des alcaloïdes et des bases aminées permettrait de se rendre compte de la valeur des préparations officinales.

Dosage de l'ergotinine. — L'ergotinine et les alcaloïdes voisins sont extraits par le mélange chloroformique après déplacement par un alcali

et dosés par précipitation au moyen de l'acide silicotungstique. Le précipité est calciné et le poids du résidu est multiplié par un coefficient que nous avons établi.

La formule du silicotungstate d'ergotinine étant $24TuO^4, 2SiO^2, nH^2O, 7Alc$, le coefficient est représenté par $\frac{7 \times 609}{5,688}$, soit 0,749.

Dosage des bases aminées. — L'extrait est amené à l'état pulvérulent avec du CO^3Ca et épuisé à chaud par l'acétone. Après distillation de l'acétone et élimination des sels ammoniacaux à l'état d'oxalate en milieu alcoolique, le résidu est dissous dans l'acide lactique au 1/3 et précipité par l'acide silicotungstique. Le précipité est lavé, séché, calciné et pesé et exprimé en SiO^2TuO^3.

Ces méthodes appliquées aux préparations d'Ergot inscrites au Codex (extrait mou ou Ergotine et extrait fluide) nous ont montré que ces préparations ne renferment presque pas d'ergotinine et d'alcaloïdes voisins.

Une étude méthodique du traitement de la poudre d'Ergot de seigle nous a permis de formuler les conclusions suivantes :

1° L'épuisement, par l'eau, de la drogue pulvérisée est incomplet, car il n'enlève qu'une petite fraction des alcaloïdes spécifiques (ergotinine, ergotoxine) contenus dans l'Ergot.

2° L'addition d'acide tartrique à l'eau, dans la proportion de 1/1 000, augmente très peu la solubilité des alcaloïdes. De ce fait, l'acidité du liquide d'épuisement, due au phosphate acide de potasse contenu dans l'Ergot, est à peine augmentée.

3° L'activité pharmacodynamique de l'extrait mou comme de l'extrait fluide est due aux bases aminées, dont la choline est la plus importante et au phosphate acide de potasse. Les alcaloïdes n'interviennent que pour une faible partie, l'extrait aqueux ne contient pas plus de 1 milligr. par gramme dans les extraits bien préparés.

4° L'ergotinine étant altérée par l'action de la chaleur, il est indispensable de préparer ces extraits dans le vide à la plus basse température possible.

L'étude du dosage d'un principe actif nous conduit donc à démontrer que les formules des Extraits d'Ergot du Codex ne sont pas établies rationnellement et nous permet de rechercher une technique meilleure donnant un extrait contenant la totalité des principes actifs : alcaloïdes et bases aminées.

Sur l'importance du dosage de quelques médicaments galéniques (en collaboration avec M. Mascré). — *Bull. Soc. Thér.* (4), **28**, 142-145, 1923; *Bull. Sc. Pharm.*, **30**, 667-669, 1923.

Je n'ai pas cessé de me préoccuper du dosage des préparations galéniques. L'importance de celui-ci ressort une fois de plus à la lecture des chiffres que j'ai publiés avec MM. Mascré et Métin.

Pour l'extrait de Belladone, j'ai pu relever, pour une centaine de dosages, des chiffres qui varient de 1,50 à 4,50 °/₀, correspondant à des extraits dont l'activité varie de 1 à 3, et j'estime nécessaire l'unification du titre pour lequel on pourrait adopter le chiffre de 2,50 °/₀.

J'ai retrouvé des écarts de même ordre de 1 à 2,5 pour les extraits de Fougère mâle, les chiffres obtenus dans le dosage de 40 extraits variant de 18,15 à 29,30 °/₀.

Ici encore l'unification du titre me paraît désirable; l'extrait de Fougère mâle ne saurait être considéré comme anodin; il a souvent donné lieu à des accidents, comme d'autre part à des insuccès, qui s'expliquent les uns et les autres par de telles variations.

Mais il ne suffit pas de titrer un médicament à la fin de sa fabrication. Encore faut-il que la teneur en principe actif demeure constante pendant sa conservation. J'apporte dans cet ordre d'idées deux faits intéressants.

Le premier concerne l'extrait de Fougère mâle, le second : le vieillissement des solutions d'aconitine.

Diminution du titre en filicine dans les extraits de Fougère mâle (en collaboration avec M. Métin). — *Bull. Sc. Pharm.*, **31**, 257-258, 1924.

Ayant soumis au dosage un certain nombre d'extraits autrefois titrés et conservés depuis douze ans, j'ai pu constater, avec M. Métin, une perte en filicine considérable. L'aspect extérieur des extraits était peu modifié; la couleur verte était bien conservée, mais on observait au fond des flacons une matière concrète et dure de couleur blanchâtre. Ce dépôt n'est pas constitué par de la filicine, car le dosage effectué sur la partie liquide surnageante seule ou sur l'extrait mélangé donne les mêmes résultats.

Quant à l'abaissement du titre en filicine, il ressort du tableau suivant :

	1912	1924	PERTE	PERTE %
	—	—	—	—
I	15,09	5,70	9,39	62,20 %
II	17,50	8,34	9,16	52,30 %
III	14,57	9,50	5,07	34,70 %
IV	16,57	12,90	3,67	22,10 %
V	21,17	17,70	3,47	16,30 %
VI	21,25	10,50	10,75	50,50 %

On voit que l'abaissement du titre peut atteindre les 3/5 de la valeur initiale et ne saurait être négligé.

Altération des solutions d'aconitine au cours de leur vieillissement (en collaboration avec M. Métin). — *C. R. Ac. Sc.*, **180**, 1443 1445, 1925.

Au cours de recherches sur l'action physiologique de l'aconitine nous avons été frappés de l'importance qu'il y avait à employer des solutions nouvellement préparées de cet alcaloïde.

Après une semaine, des solutions aqueuses d'azotate d'aconitine au 1/10.000 et 1/100.000 ont déjà perdu de leur toxicité; au bout de plusieurs mois la perte est considérable.

C'est ainsi que, dans de semblables solutions, avec une aconitine dont la dose minimum mortelle était de 7 unités toxiques, c'est-à-dire de sept cent millièmes de milligramme (0,000.000,07) par gramme de cobaye on voit la toxicité diminuer de semaine en semaine. Après une semaine, la dose minimum mortelle est de 9 unités, de 10 unités après deux semaines, de 13 au bout de trois semaines, de 18 à la fin du mois. Elle est de 45 unités le quatrième mois. Cette solution est donc devenue six fois et demie moins toxique qu'au moment de sa préparation. En solution alcoolique, on peut également noter une diminution de toxicité, mais moins accentuée qu'en solution aqueuse. La dose minimum mortelle étant de 7 unités au moment de la dissolution de l'azotate d'aconitine dans l'alcool à 70° passe à 9 puis 11 et 12 unités au bout de la première, de la troisième et de la quatrième semaine.

Ce fait, dont l'importance pharmacologique pratique est considérable, se retrouve dans les préparations galéniques d'Aconit. Il nous montre que les essais chimiques fondamentaux nécessaires en pharmacologie doivent souvent être complétés par l'essai physiologique et renouvelés au cours de la conservation du produit. Il montre en outre la nécessité de n'employer que des préparations relativement récentes.

Sur la présence de deux alcaloïdes dans l'Aconitum Anthora L. (en collaboration avec M. Métin). — *C. R. Ac. Sc.*, **180**, p. 968-969, 1925.

Sur la composition chimique d'un hybride de l'A. Anthora L. et de l'A. Napellus L. (en collaboration avec M. Métin). — *C. R. Ac. Sc.*, **180**, p. 1282-1284, 1925.

Action préventive de l'anthorine vis-à-vis de l'aconitine (en collaboration avec M. Métin). — *C. R. Ac. Sc.*, **180**, p. 1132-1134, 1925.

De l'*Aconitum Anthora* L., nous avons extrait deux principes, auxquels nous avons donné les noms d'*anthorine* et de *pseudo-anthorine*, qui possèdent les réactions générales des alcaloïdes. Tous deux sont solubles dans le chloroforme ; mais l'anthorine est soluble dans l'éther, qui ne dissout pas la pseudo-anthorine.

Nous avons essayé d'obtenir les sulfates de ces deux bases, nous n'avons pu obtenir ces sels qu'à l'état amorphe. Nous avons pu déterminer le pouvoir rotatoire spécifique du sulfate d'anthorine ; en solution aqueuse à 2 °/₀, l'anthorine a un pouvoir rotatoire dextrogyre de + 15°.

La quantité trop faible d'alcaloïdes que nous avions à notre disposition nous a obligés à différer leur étude chimique détaillée. Mais leur action physiologique permet heureusement de les définir *pharmacologiquement* par rapport à l'aconitine avec une précision suffisante. Réservant à plus tard la continuation de nos recherches chimiques, nous avons entrepris immédiatement l'étude pharmacologique de l'anthorine et de la pseudo-anthorine, en raison de l'intérêt qu'elle nous a paru présenter.

L'aconitine, d'une part, les anthorines, d'autre part, diffèrent par leur degré de toxicité et par la nature des effets physiologiques qu'elles provoquent.

L'aconitine est extrêmement toxique. La dose minimum mortelle est de l'ordre du *cent millième de milligramme* (0 gr. 000.000.01). Il faut sept cent millièmes de milligrammé par gramme de cobaye (0 gr. 000.000.07) pour provoquer la mort de l'animal, soit 0 gr. 000.035 pour un cobaye de 500 gr.

L'anthorine est peu toxique. Il est nécessaire, pour provoquer la mort d'un cobaye, d'injecter *cinq centièmes de milligramme* (0,000.05) par gramme d'animal, soit 0 gr. 025 pour un cobaye de 500 gr. La pseudo-anthorine est plus toxique. Il faut en injecter un peu plus de *un centième de milligramme* par gramme (0,000.012) soit 0,006 pour un cobaye de 500 gr.

La toxicité de ces trois principes est donc très différente. Si l'on représente par *1* la dose mortelle d'aconitine, les doses mortelles de pseudo-

anthorine et d'anthorine s'exprimeront respectivement par les chiffres 185 et 714.

	DOSE minimum mortelle pour un cobaye de 500 grammes	DOSE minimum mortelle par gramme de cobaye	ORDRE de l'unité toxique
Aconitine.	0,000035	0,00000007	Cent millième de milligramme (0,00000001)
Anthorine	0,25	0,00005	Centième de milligramme (0,00001)
Pseudo-anthorine . .	0,006	0,000013	Centième de milligramme (0,00001,

Les symptômes de l'empoisonnement varient très nettement aussi.

L'intoxication aconitique se traduit par des hoquets violents, accompagnés de cris pénibles et particuliers, de *paralysie des membres postérieurs*, de dyspnée violente, et finalement la mort survient après quelques sursauts *au milieu d'une agitation extrême*.

Les effets physiologiques de l'anthorine et de la pseudo-anthorine se traduisent par un malaise général, de la somnolence, une *paralysie des membres antérieurs*, une oppression marquée, la mort survenant *dans un calme relatif*.

Mais le fait le plus remarquable est le suivant :

Lorsqu'on injecte à un cobaye une dose non mortelle d'anthorine, mais cependant suffisante (0 gr. 015 pour un cobaye de 500 gr.), puis deux heures après, la dose minimum mortelle d'aconitine, soit 7 unités toxiques, l'animal ne manifeste aucun symptôme, alors qu'un cobaye témoin n'ayant reçu que de l'aconitine meurt au bout d'une heure.

L'anthorine a donc une action antitoxique et préventive réelle vis-à-vis de l'aconitine.

Ce fait, une fois démontré, nous avons cherché à déterminer la *limite* et la *durée* de l'action protectrice de l'anthorine et la *dose minimum* d'anthorine nécessaire pour que cette action se manifeste.

Dans nos recherches sur la *limite* de protection, nous avons voulu établir quelle est la dose maximum d'aconitine que l'on peut injecter, sans que mort s'ensuive, pour une dose déterminée d'anthorine.

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

DÉSIGNATION des cobayes	QUANTITÉ de sulfate d'anthorine injectée	QUANTITÉ d'aconitine injectée exprimée en unités toxiques (1)	RÉSULTATS OBSERVÉS
Témoin . . .	0	7	Mort après une heure.
N° 1	0,015	7	Aucun symptôme. Survie.
N° 2	0,015	8	Léger symptôme d'empoisonnement. Survie.
N° 3	0,015	9	Symptômes un peu plus marqués. Survie.
N° 4	0,015	10	Symptômes très nets (hoquets, cris, paralysie des membres postérieurs). Survie.
N° 5	0,015	11	Mort après quelques minutes d'agitation aconitique.

1. Par unité toxique nous entendons la dose de un cent millième de milligramme pour 1 gr. d'animal.

L'action de l'anthorine permet donc d'élever de 7 à 10 unités, soit de 30 °/₀, la dose minimum mortelle d'aconitine. Il ne semble pas qu'il y ait intérêt à augmenter la dose d'anthorine pour accroître la limite de l'action préventive.

Si l'on injecte la dose presque mortelle d'anthorine (0 gr. 022 pour un cobaye de 500 gr.), l'animal supporte 11 unités toxiques d'aconitine, mais succombe avec 12 unités. La limite n'est augmentée que d'une unité.

L'injection répétée d'anthorine (trois injections de 0,015 de deux en deux heures) ne semble pas agir plus que l'injection unique.

La *limite* de l'action préventive étant fixée, on détermine la *durée* de cette action en injectant, aux cobayes traités par l'anthorine, la dose minimum mortelle d'aconitine après six, douze, dix-huit, vingt-quatre et quarante heures. On constate, ainsi que le montre le tableau suivant, que

DÉSIGNATION des cobayes	QUANTITÉ de sulfate d'anthorine injectée	TEMPS de repos entre les 2 injections (en heures)	QUANTITÉ d'aconitine injectée (en unités toxiques)	
N° 1	0,015	18	7	Survie.
N° 2	0,015	24	7	Survie après quelques symptômes d'intoxication.
N° 3	0,015	40	7	Mort après quatre heures.

l'anthorine s'élimine de l'organisme et ne peut plus protéger le cobaye au delà d'une limite de temps qui va de vingt à quarante heures.

Enfin, nous avons voulu déterminer jusqu'à quel taux on pouvait abaisser la quantité d'anthorine pour protéger le cobaye contre la dose minimum mortelle.

On injecte à des cobayes des quantités de plus en plus faibles de sulfate d'anthorine et, deux heures après, 7 unités toxiques d'aconitine. On constate qu'au fur et à mesure que la dose d'anthorine diminue, les accidents d'intoxication deviennent plus nets. Le tableau montre qu'avec la

DÉSIGNATION des cobayes	QUANTITÉ de sulfate d'anthorine injectée	QUANTITÉ d'aconitine injectée en unités toxiques	RÉSULTATS une heure après injection d'aconitine	RÉSULTATS quatre heures après injection d'aconitine
N° 1	0,005	7	Hoquets, tremblements, pas de cris, pas de sursauts, paralysie des membres postérieurs.	Paralysie moins prononcée, survie.
N° 2	0,003	7	Symptômes d'intoxication très nets.	Très malade, survie.
N° 3	0,002	7	Symptômes prolongés d'intoxication.	Survie, mais meurt seize heures après l'injection d'aconitine.
N° 4	0,001	7	Symptômes prolongés d'intoxication.	Mort deux heures après l'injection d'aconitine.

dose de 0,005 le cobaye est encore protégé contre la dose minimum mortelle, mais c'est l'extrême limite.

L'action de l'anthorine est bien une *action protectrice préventive*; ce *n'est pas une action d'antidote*, car, injectée aussitôt avant ou immédiatement après, elle n'a aucune action antitoxique.

Le mécanisme de cette action nous échappe encore, mais il semble que l'anthorine se fixe sur les cellules nerveuses et empêche alors l'aconitine de s'y fixer. C'est un phénomène analogue à celui que l'on constate pour la toxine et l'antitoxine.

Cette propriété « phylactique » est intéressante en ce qu'elle peut permettre d'en entrevoir une généralisation. Il n'est pas impossible de trouver des corps encore moins toxiques que l'anthorine qui puissent, injectés en forte quantité dans l'organisme, protéger celui-ci contre certains poisons.

Enfin, chemin faisant, nous avons pu résoudre un problème intéres-

sant de biochimie végétale. Ayant eu à notre disposition un hybride *Aconitum Anthora* L. × *A. Napellus* L., nous avons voulu rechercher s'il renfermait à la fois les alcaloïdes des deux espèces, ou seulement de l'un des parents. Nous avons pu résoudre le problème en utilisant les réactions physiologiques différentielles de ces alcaloïdes et montrer que les alcaloïdes des deux parents se retrouvent dans l'hybride.

V

REVUES ET RAPPORTS

Constitution chimique du Bacille tuberculeux et milieux synthétiques de culture. — « Revue » *Revue de la Tuberculose* (3e sér.), 4, 279-297,1923.

Nécrologie : Emile Bourquelot. *Bull. Sc. Pharm.*, **28**, 305-309, 1921.

VI

LIVRES

Conseils aux étudiants des Laboratoires de recherches scientifiques. — (en collaboration avec M. le Professeur Perrot), Paris, Le François, 39 p. in-8°, 1924.

Avec M. le Professeur Perrot, nous avons rédigé cet opuscule afin de guider dans leurs premières recherches les élèves de nos laboratoires. On sait quelle est l'importance de la bibliographie dans tout travail scientifique ; avant d'aborder l'étude d'une question de matière médicale ou de pharmacologie végétale, il est essentiel de poser avec précision la question à résoudre Il est nécessaire pour cela de commencer tout travail par une enquête bibliographique préliminaire. Nous donnons ici les indications utiles à ce premier travail. Nous y avons joint quelques conseils sur la rédaction du travail définitif. Nous sommes convaincus que ce petit livre rendra à nos élèves de réels services, et qu'il leur épargnera un temps précieux.

L. Maretheux, imp., 1, rue Cassette, Paris. — 1925.